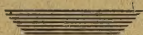


# Endocrinothérapie par les Diastases tissulaires dans la Mélitococcie



## THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE OCTOBRE 1940

PAR

**ISTRIA Paul Dominique**

*Interne à l'Hôpital d'Arles*

Né le 3 Février 1910 à Ajaccio

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs  
de la Thèse

MM. ÔLMER  
MONGES  
POINSO  
PAILLAS

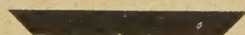
*Président*

*Assesseurs*

Imprimerie M. Leconte  
98, Cours Lieutaud  
Marseille  
1940



**Endocrinothérapie  
par les Diastases tissulaires  
dans la Mélitococcie**



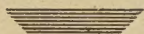


FACULTÉ MIXTE  
DE  
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE  
DE MARSEILLE

---

No

# Endocrinothérapie par les Diastases tissulaires dans la Mélitococcie



## THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE

1940

PAR

**ISTRIA Paul Dominique**

*Interne à l'Hôpital d'Arles*

Né le 3 Février 1910 à Ajaccio

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs  
de la Thèse

MM. OLMER  
MONGES  
POINSO  
PAILLAS

*Président*

*Assesseurs*

Imprimerie M. Leconte  
98, Cours Lieutaud  
Marseille  
1940

**PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE**  
DE  
**MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE**

*Doyen* : Lucien CORNIL

*Assesseur* : A. CHEVALLIER

*Doyen honoraire* : L. IMBERT

*Professeurs honoraires* : MOITESSIER, CASSOUTE

*Chargés de Cours honoraires* : TIAN, BRUN

*Secrétaire* : J. COMTE

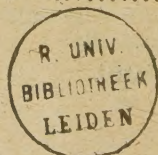
*Bibliothécaire* : M<sup>lle</sup> GEORGE

**Professeurs**

|                                                    |             |
|----------------------------------------------------|-------------|
| Anatomie .....                                     | CORSY       |
| Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale. | CORNIL      |
| Bactériologie .....                                | ROUSLACROIX |
| Chimie analytique et hydrologie .....              | RIMATTEI    |
| Chimie médicale .....                              | ROCHE       |
| Clinique chirurgicale .....                        | FIOLLE      |
| Clinique chirurgicale .....                        | BOURDE      |
| Clinique exotique .....                            | HECKENROTH. |
| Clinique des maladies nerveuses .....              | ROGER       |
| Clinique médicale .....                            | AUDIBERT    |
| Clinique médicale .....                            | OLMER       |
| Clinique médicale .....                            | MATTEI      |
| Clinique médicale infantile .....                  | GIRAUD      |
| Clinique obstétricale .....                        | VAYSSIÈRE   |
| Clinique ophtalmologique .....                     | AUBARET     |
| Clinique Oto-Rhino-Laryngologique .....            | BREMOND     |
| Clinique urologique .....                          | CHAUVIN     |
| Histoire naturelle .....                           | GABRIEL     |
| Histologie .....                                   | ROMIEU      |
| Hygiène générale et coloniale .....                | VIOLLE      |
| Médecine légale .....                              | MOSINGER    |
| Parasitologie .....                                | JOYEUX      |
| Pathologie interne .....                           | MONGES      |
| Pharmacodynamie et Matière médicale .....          | F. MERCIER  |
| Pharmacie .....                                    | VIGNOLI     |
| Physiologie .....                                  | COTTE       |
| Physique .....                                     | CHEVALLIER  |
| Thérapeutique .....                                | GAUJOUX     |
| Stomatologie (Professeur sans chaire) .....        | BELTRAMI    |
| Physiologie (Professeur sans chaire) .....         | MALMEJAC    |

**Chargé de cours**

*Clinique dermatologique* ..... VIGNE



**Agrégés en exercice**

MM. PIERI  
JAYLE  
MOIROUD  
CARCASSONNE  
BERTHIER  
POINSO  
DUBOULOZ  
SAUTET  
BALANSARD  
BRAHIC

MM. SALMON  
FIGARELLA  
ARNOUX  
DELPHAUT  
PAILLAS  
IMBERT  
AUDIER  
CHOSSON  
DOR  
RECORDIER

**Agrégé libre :**

**QUINTARET**

**Chargés des fonctions d'agrégé**

*Chimie médicale* ..... **DERRIEN**

**Chargés de Cours complémentaire**

|                                                    |                  |
|----------------------------------------------------|------------------|
| <i>Anatomie descriptive et topographique</i> ..... | <b>SALMON</b>    |
| <i>Chimie minérale</i> .....                       | <b>ARNOUX</b>    |
| <i>Médecine du travail</i> .....                   | <b>PERIOT</b>    |
| <i>Médecine opératoire</i> .....                   | <b>DOR</b>       |
| <i>Microbiologie</i> .....                         | <b>QUINTARET</b> |
| <i>Obstétrique</i> .....                           | <b>CHOSSON</b>   |
| <i>Pharmacodynamie aux Pharmaciens</i> ..          | <b>DELPHAUT</b>  |
| <i>Psychiatrie</i> .....                           | <b>ALLIEZ</b>    |
| <i>Toxicologie</i> .....                           | <b>GUILLOT</b>   |

---



A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MA MERE

*Leur vie ne fut que sacrifice et  
travail.*

*Pieux souvenir.*

A MON GRAND'PERE

*Témoignage de ma profonde  
affection.*

A MES SOEURS

A MON BEAU-FRERE

A MON ONCLE

J. A. SARROLA, Colonel d'artillerie coloniale

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON AMI

le Docteur SANTONACCI

*Il nous a conseillé et dirigé dans  
la préparation de ce modeste tra-  
vail.*

*Témoignage de vive reconnais-  
sance.*



A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur OLMER  
Professeur de Clinique médicale

*Hommage de respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse et la bienveillance qu'il nous a témoignée au cours de nos études.*



A NOTRE JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur MONGES  
Professeur de Pathologie interne

*Hommages respectueux.*

A Monsieur le Professeur POINSO

*Notre vive gratitude*

A Monsieur le Professeur PAILLAS

*Hommage de reconnaissance.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE



A MESSIEURS LES MEDECINS ET CHIRURGIENS  
DE L'HOPITAL D'ARLES

*Hommage respectueux de leur  
interne.*



## Introduction

La Méli-tococcie prend de plus en plus d'importance en pathologie humaine. Les faits ont corroboré l'opinion de Charles Nicolle, qui avait qualifié la fièvre ondulante de « maladie d'avenir ».

Depuis 1865, où Morston avait signalé le syndrome de la fièvre ondulante sudoro-algique, faisant là une véritable mise au point clinique, et depuis 1895, où Bruce isola le Méli-tocoque, cette maladie a fait couler beaucoup d'encre. On a assisté à son extension géographique et biologique.

En 1905, la Commission Sanitaire du Service de l'Amirauté anglaise, à Malte, a précisé l'origine caprine de cette maladie. On la croyait encore en 1910, strictement méditerranéenne et ne pouvant dépasser le 40° parallèle. Elle est signalée en France en 1908 par Wurtz, Tanon, Danlos.

Puis sont venues les révélations de Cantaloube qui démontrèrent que les cas n'étaient pas rares dans le Gard, et deux étiologies possibles : une caprine et une ovine. Par la suite, on dut reconnaître la parenté étroite qui existe entre la fièvre de Malte et l'avortement épizootique des vaches dû au *Bacillus Abortus* de Bang. L'identité de ce bacille avec le *Melitensis* a été prouvée en 1920, par miss Evans.

Enfin on a reconnu une origine porcine, avec le *Bacillus Suis*, et même une origine équine.

En 1921, on signale la fièvre ondulante dans le Languedoc, en Provence, dans l'Ardèche, l'Ain, en Franche-Comté où Ledoux fait une importante communication en 1937, signalant l'origine bovine.

Au point de vue épidémiologique, on a démontré que cette maladie pouvait parfaitement intéresser des gens n'ayant jamais consommé de lait ni de fromages de chèvres, de brebis, de vaches. On a pensé à une contamination possible par les légumes (élimination du *Melitensis* par les urines et les selles) et par les poussières, au contact même des animaux malades.

Cette maladie, spécifiquement rurale il y a quelques années, est devenue urbaine par l'infestation des bovidés.

Son extension géographique a été rapide. Cette affection a débordé du bassin méditerranéen. Elle a gagné « en profondeur » en Italie, en Asie Mineure, dans les pays balkaniques, en Afrique du Nord, en Espagne, en France. On l'a découverte en Amérique, dans les pays Scandinaves, au Danemark. Elle est devenue mondiale.

Pour la France, en 1934, on signalait 39 départements contaminés ; en 1938, on en signalait 76. Actuellement ils le sont tous.

Comme le montre l'étude de sa répartition géographique, cette maladie s'est étendue. Cette extension est certaine quant à nos connaissances, mais elle est peut-être plus apparente que vraie. La fièvre de Malte, sans doute déjà existante dans des pays où on ne la soupçonnait pas, est, de nos jours, plus souvent diagnostiquée, grâce à l'éducation des médecins dans ce sens, et à l'appui du laboratoire.

Si le diagnostic s'est précisé (séro-diagnostic, hémoculture, intradermo-réactions, étude de la formule leucocytaire) la thérapeutique s'est avérée souvent incertaine. Plusieurs moyens, pourtant, ont été mis en œuvre : la chimiothérapie, la vaccinothérapie, les médications de choc par les colloïdes (ces dernières semblent avoir donné souvent de bons résultats), le sang complet de convalescents et des malades en période fébrile basse.

Néanmoins, malgré le grand nombre de moyens thérapeutiques, on est obligé de constater que le traitement de la méliococcie s'est montré quelquefois décevant.

Il semble toutefois, sans nier l'action des médicaments énumérés ci-dessus, ni la virulence plus ou moins forte de l'agent pathogène, que quelque chose échappe encore à la thérapeutique. En effet, du point de vue général, tel médicament qui agit bien sur un malade s'avère insuffisant sur un autre malade atteint de la même affection. Un médicament inoffensif à l'un peut être nocif à un autre. Cela donne à penser que les malades ne réagissent pas de la même façon. Certains se défendent mieux que d'autres contre une même maladie. Il semble qu'il faille tenir compte du terrain, en effet, suivant le mot classique de Bouchard : « l'organisme

fait la maladie ». Selon le terrain, nous aurons tel ou tel type de forme clinique. Nous dirons avec Vidal : « Dans le conflit qui met aux prises notre organisme avec les impondérables de la Nature, chacun de nous apporte ses qualités particulières, ses prédispositions organiques, ses tares héréditaires ou acquises ».

Au cours des traitements, on ne perdra jamais de vue la connaissance du *terrain* spécial à chaque malade et, ainsi que le dit le Professeur Olmer dans son discours d'ouverture du XXV<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine prononcé le 10 novembre 1938 sur les « Inconnus du terrain, Position de la clinique » : « ...Un jour viendra où la science du terrain, éclairée par l'expérimentation, mettra sous notre contrôle des règles sûres et d'une application facile... »

Or cette notion de terrain semble être primordiale dans la mélitococcie qui se trouve être une affection particulièrement longue et débilitante. Les atteintes multiples de nos viscères et de nos glandes par le mélitocoque mettent en infériorité de défense notre organisme contre ce germe.

L'idée de rendre le terrain résistant est à la base de cette étude. Augmenter la défense organique, favoriser l'élimination des toxines : or le terrain est fonction de l'équilibre endocrinien.

Déjà on avait remarqué que les malades auxquels on avait donné des extraits hépatiques réagissaient mieux, accusaient une évolution meilleure et plus courte. D'où l'idée d'appliquer aux mélitococciques un traitement endocrinien.

Le Docteur Santonacci nous a signalé les résultats qu'il avait eus en appliquant des traitements endocriniens (par l'opothérapie) à ses malades, et, en particulier, il nous a fait part de quelques observations de fièvre de Malte traitées par des diastases tissulaires où il avait obtenu des résultats très favorables (par l'endocrinothérapie). Résultats vérifiés cliniquement par une évolution plus courte de la maladie pendant laquelle les malades gardent un excellent état général et continuent même leurs occupations, et vérifiés aussi hématologiquement par l'étude de la formule leucocytaire, dont la variation tend vite vers une formule de guérison : la leucopénie, et la mononucléose s'équilibrent en 2 à 4 semaines

vers une formule normale. (Ramaroni, Thèse, Marseille, 1940).

Il a bien voulu nous engager à poursuivre cette étude en collaboration avec lui. Nous le remercions vivement pour tout ce qu'il nous a appris. Qu'il trouve ici l'expression de toute notre reconnaissance.

L'étude des applications thérapeutiques des Diastases tissulaires dans la fièvre ondulante fait l'objet de ce travail.

Nous l'avons divisé en deux parties :

1. — Une partie biologique, traitant la question des Diastases Tissulaires.
  2. — Une partie clinique, où la thérapeutique par Diastases Pluriglandulaires est appliquée à la Fièvre de Malte.
-

## Etude biologique

Les Diastases Tissulaires sont extraites de glandes prélevées sur des animaux d'âge et de race appropriés.

Présentées sous forme de solutions incolores et limpides, leur action s'exerce sur le métabolisme nutritif de la cellule qu'elles stimulent. Les doses élevées provoquent une hyperproduction d'hormones et protéines spécifiques élaborées par les cellules nobles de l'organe traité.

C'est de la possibilité de provoquer chez les animaux servant de sujets d'expérience une hyper-fonction cellulaire que découlent les tests extrêmement sévères utilisés pour vérifier l'activité des préparations.

Les différents contrôles sont rendus plus ardu du fait que les tests d'activité employés pour étalonner les hormones (détermination de la dose de remplacement après ablation de la glande intéressée) ne saurait être utilisés. Il est en effet indispensable, pour que les diastases agissent, que subsiste au moins une fraction de l'organe traité.

Cette possibilité de créer des hyperfonctions permet d'étudier d'une façon précise le rôle des glandes et de mettre en évidence des fonctions ignorées jusqu'ici.

Le rétablissement fonctionnel de la cellule envahie par le collagène, début de la sclérose, est efficace utilisé comme test d'activité des diastases tissulaires pour les glandes dont la sécrétion hormonale est ignorée ou mal connue.

Par ailleurs, parmi des fonctions multiples, on utilise la mise en évidence par rapport à des animaux témoins des hyperfonctions les plus constantes : par exemple la fonction azoturique du foie, la diurèse pour les diastases tissulaires de rein, l'augmentation des lymphocytes dans la formule leucocytaire pour les ganglions lymphatiques.

Pour certaines glandes, les contrôles sont doubles. Par exemple, en ce qui concerne les surrénales, on peut constater une augmentation de la production d'adrénaline provenant de la médulaire, et histologiquement, par l'accroissement de

l'importance de la zone fasciculée aux dépens des zones réticulées et glomérulées. L'accroissement total du poids des surrénales est constant.

Ces épreuves fonctionnelles permettent d'obtenir des rendements parfois quadruples de la production normale de la glande. Chez les animaux utilisés, la cessation du traitement est suivie dans un délai ne dépassant pas quelques jours à un retour normal sans troubles importants.

Pour plus amples informations, nous renvoyons aux travaux de MM. L. et J. Bartoli sur les hyperfonctions glandulaires provoquées (*Bulletin des Biologistes pharmaciens* N° 43, du 4<sup>e</sup> trimestre 1938 et N° 44 du 1<sup>er</sup> trimestre 1939).

Avec l'assentiment de ces auteurs, nous produisons ci-dessous un extrait de ces publications :

« Déjà depuis de nombreuses années, le Professeur Maignon et ses collaborateurs mettaient en évidence, dans une série de travaux, la présence de diastases tissulaires pouvant rétablir les fonctions normales de glandes déficientes.

« Au cours d'une expérimentation considérable, tant humaine que vétérinaire, il mit en évidence l'activité des produits étudiés, insistant sur le fait que cette action ne pouvait être attribuée à la présence d'hormones, et, qu'elle ne se traduisait jamais par un hyperfonctionnement des glandes intéressées.

« Nous poursuivons de notre côté depuis 1932 des recherches sur les éléments stimulants et inhibiteurs contenus dans les glandes. Ce sont quelques-uns des résultats obtenus dans l'étude des premiers cités que nous allons exposer.

« Ces principes stimulants donnent les caractères physiques des diastases.

« Nous avons expérimenté des extraits de parathyroïdes, thyroïdes, thymus, foie, rein, rate, ovaire, testicule, cœur; ganglions lymphatiques, glande pinéale; etc... Pour éliminer les hormones connues, nous avons dû employer des procédés d'extraction différents, les extraits obtenus en dernier lieu étant épuisés par des solvants des hormones à écarter.

« Les animaux ayant servi de test étaient adultes et en parfaite santé. Pour éviter toute cause d'erreur, les sujets utilisés sont restés en observation pendant une semaine au

« moins avant le début de l'expérimentation. Durant celle-ci,  
« ils ont reçu exactement les mêmes rations alimentaires que  
« pendant la période d'observation préliminaire. En aucun  
« cas, l'hyperfonctionnement provoqué n'a paru les incom-  
« moder.

« Nous rappelons un fait bien connu de tous les biolo-  
« gistes à savoir que les chiffres constatés au cours d'une  
« expérimentation sur une race d'animaux peuvent varier,  
« suivant la lignée dont ils proviennent, dans des propor-  
« tions assez considérables. Dans le cas qui nous intéresse,  
« l'écart des résultats constatés avant et après traitement est  
« tel que les différences de chiffres qui pourraient être signa-  
« lées dans les valeurs normales n'auraient aucune impor-  
« tance sur les résultats.

« Lorsque pour des commodités de manipulation, nous  
« avons dû suppléer un support colloïdal provenant d'un tis-  
« su différent, une solution de ce corps a été simultanément  
« employée sur un animal témoin pour en vérifier l'inacti-  
« vité spécifique.

#### FOIE (*Fonction Uréopoïétique*)

« Un chien âgé de 8 ans pesant 3 kilogs reçoit une dose  
« de diastases équivalent à l'extra in tde 18grammes de tissu  
« frais soit 6 grammes par kilog de poids.

|                                        |          |
|----------------------------------------|----------|
| « Urée sanguine avant expérience .. .. | 0 gr. 32 |
| — 24 heures plus tard .. .             | 1 gr. 26 |
| — 48 heures plus tard .. .             | 1 gr. 10 |
| — le 3 <sup>e</sup> jour .. . . .      | 0 gr. 85 |
| — le 5 <sup>e</sup> jour .. . . .      | 0 gr. 35 |
| — le 8 <sup>e</sup> jour .. . . .      | 0 gr. 28 |

« Chien de 24 kilogs, âgé de 4 ans, même dose par kilo  
« de poids.

|                                        |          |
|----------------------------------------|----------|
| « Urée sanguine avant expérience .. .. | 0 gr. 36 |
| — le 2 <sup>e</sup> jour .. . . .      | 0 gr. 92 |
| — le 4 <sup>e</sup> jour .. . . .      | 0 gr. 54 |
| — le 8 <sup>e</sup> jour .. . . .      | 0 gr. 50 |

« Chien de 16 kilogs âgé de 6 ans.

|                                        |          |
|----------------------------------------|----------|
| « Urée sanguine avant expérience .. .. | 0 gr. 38 |
| — le 2 <sup>e</sup> jour .. . . .      | 1 gr. 10 |
| — le 4 <sup>e</sup> jour .. . . .      | 0 gr. 60 |
| — le 8 <sup>e</sup> jour — — — —       | 0 gr. 30 |

« A la fin de cette semaine tous ces animaux avaient  
« perdu de 3 à 5 % de leur poids, leur état général restant  
« parfait. Cet amaigrissement est probablement dû au fait  
« que leur ration azotée était trop faible pour fournir les  
« éléments réclamés par l'hyperfonction uréopoiétique.

« *Fonction antitoxique*

« Etudiée sur des lapins dont la résistance à un sel  
« d'arsenic (arsénobenzol-formaldéhyde-sulfoxybate de soude)  
« a été augmentée.

« Deux lots de 5 lapins chaque sont utilisés.

« Le 1<sup>er</sup> lot reçoit 0,40 par kilo de poids vif de 914.

« Le 2<sup>e</sup> lot reçoit les mêmes doses, mais 48 heures avant,  
« chaque animal a reçu une dose de solution de diastases  
« extraites de 4 gr. de foie par kilo. Dose répétée la veille et  
« le matin de l'injection. Trois sur cinq des animaux du  
« 1<sup>er</sup> lot sont morts dans les 12 heures qui ont suivi l'injec-  
« tion, le 4<sup>e</sup> est mort le lendemain, le dernier le 6<sup>e</sup> jour.  
« Aucun des animaux du 2<sup>e</sup> lot n'a succombé. L'un d'entre  
« eux qui fut pris de syncope après l'injection se rétablit  
« après quelques heures.

« *REIN (Diurèse)*

« Un lot de 5 lapins fut mis en observation pendant une  
« semaine. Leur nourriture pesée tous les jours se composait  
« de fourrage vert et de carottes. Le volume urinaire de  
« cette période pendant laquelle ils n'ont jamais touché à  
« l'eau mise à leur disposition s'élevait pour le lot à 465 cc.  
« par 24 heures (chiffre moyen). Ce volume s'éleva pendant les  
« 24 heures qui suivirent l'injection de l'extrait de 5 gr. de  
« rein par kilo à 1.030 cc. et pendant cette période ils burent  
« plus de 600 cc. d'eau. Le taux des chlorures en NaCl qui  
« était de 4 gr. 80 par litre antérieurement s'abaissa à  
« 2 gr. 15. Le volume des jours suivants fut de 880 cc. puis  
« 640, 510 et 450. L'examen microscopique des urines ne  
« révéla à aucun moment la présence d'éléments figurés  
« anormaux.

« *GANGLIONS LYMPHATIQUES*

« Un lot de 5 lapins reçut une dose d'extrait de gan-  
« glions lymphatiques de bœuf équivalent à 1 gr. de tissu  
« par kilo. Nous avons groupé les résultats pour abréger

« cette énumération. Les formules leucocytaires moyennes  
« des animaux avant injection étaient :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| « Polynucléaires .. .. . | 68 % |
| « Lymphocytes... .. .    | 15 % |
| « Monocytes moyens .. .. | 13 % |
| « Monocytes grands .. .. | 4 %  |

« avec 11.200 globules blancs par mm<sup>3</sup>.

« 24 heures après la formule était devenue :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| « Polynucléaires .. .. . | 16 % |
| « Lymphocytes... .. .    | 64 % |
| « Monocytes moyens .. .. | 14 % |
| « Monocytes grands .. .. | 6 %  |

« pour 28.400 globules blancs par mm<sup>3</sup> ;

« Et 24 heures plus tard, soit 48 heures après l'injection  
« la formule s'établissait ainsi :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| « Polynucléaires .. .. . | 42 % |
| « Lymphocytes... .. .    | 30 % |
| « Monocytes moyens .. .. | 11 % |
| « Monocytes grands .. .. | 17 % |

« pour 15.000 G.B.

#### « RATE

« Un nouveau lot de lapin reçoit une dose de solution  
« sur la base de l'extrait de 5 gr. de rate par kilo. Le nom-  
« bre de G.B. passait de 10.800 à 32.000 le lendemain avec  
« la formule suivante :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| « Polynucléaires .. .. . | 15 % |
| « Lymphocytes... .. .    | 82 % |
| « Monocytes moyens .. .. | 1 %  |
| « Monocytes grands .. .. | 2 %  |

« et 24 heures plus tard pour 17.300 G.B. :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| « Polynucléaires .. .. . | 34 % |
| « Lymphocytes... .. .    | 55 % |
| « Monocytes moyens .. .. | 8 %  |
| « Monocytes grands .. .. | 3 %  |

« Dans les deux cas, les formules étaient redevenues nor-  
« males le 5<sup>e</sup> jour ».



# Etude clinique

## CHAPITRE PREMIER

La Mélitococcie est une maladie où la notion de terrain est primordiale.

Les malades n'ayant aucun passé pathologique guérissent assez vite et sans complications. Les malades avec de bons organes éliminateurs font une maladie bénigne et une convalescence courte, et inversement.

Si le syndrome type est le syndrome de fièvre ondulante sudoro-algique on rencontre communément une fièvre qui échappe à toute systématisation.

Chez certains malades les sueurs profuses et les algies sont au premier plan dès la phase initiale. Chez d'autres, il s'agit de douleurs tardives, fixes, tenaces, à type névritique et ostéoarticulaire, ou bien d'algies fugaces, musculaires et articulaires.

L'asthénie, l'amaigrissement, l'anémie, l'anorexie, ne sont pas obligatoirement des symptômes fondamentaux.

La courbe de température est aussi très variable : il y a des mélitococcies dites apyrétiques. L'hépatomégalie n'est pas d'une constance absolue ainsi que la splénomégalie, bien que les symptômes hépatiques soient presque de règle.

Les complications de cette maladie sont aussi très variables : on note comme déterminations locales les arthropaties, l'orchite, le syndrome méningo-encéphalique, le syndrome méningo-myéloradiculaire à début très tardif, souvent plusieurs mois après la guérison apparente.

Les seuls caractères essentiels sont : *polymorphisme et longue durée*.

Or ce polymorphisme dépend moins du mélitensis que de la capacité de réaction du malade, c'est-à-dire du « *terrain* ».

Et nous savons que le terrain est fonction de nos glandes endocrines.

Nous savons le rôle capital que jouent les glandes endocrines dans le développement et le fonctionnement de toutes nos cellules et humeurs, de tous nos tissus, organes et appareils, c'est-à-dire dans notre économie. Rôle non encore parfaitement défini, mais qui est immense.

A la suite de travaux récents, nous savons qu'elles agissent profondément sur notre vie végétative, mais aussi sur notre façon d'être, de penser, d'agir : sur notre individualité.

Pour réaliser ou maintenir l'équilibre endocrinien nous avons à notre disposition l'opothérapie.

Léopold Lévi en a le premier précisé les indications.

Mais l'insuffisance de nos connaissances sur le mode d'action des produits opothérapiques ne nous a pas permis d'atteindre les résultats qu'on espérait à priori.

L'opothérapie de substitution, utile en cas de perte d'une glande, s'est même révélée nocive pour une glande en hypofonctionnement, celle-ci étant de plus en plus en état de repos fonctionnel.

On s'écartait ainsi du but poursuivi : rétablir les fonctions normales des glandes déficientes.

Ce but semble atteint à présent par les diastases tissulaires. Il ne s'agit pas d'opothérapie hétérogène, mais d'endocrinothérapie ou plus largement d'opothérapie endogène individuelle.

L'opothérapie avait déjà été appliquée avec certains succès dans les maladies infectieuses.

Nous nous souvenons que J. Bayle (*Bull. Soc. de Thérapeutique*, n° 3, 10 février 1937) avait traité des maladies aiguës avec un extrait hépatosurrénal.

L'injection de cet extrait chez les malades atteints de grippe, pneumonie, bronchopneumonie, fièvre typhoïde, érysipèle, fièvre puerpérale, rougeole, scarlatine, oreillons, angines aiguës, à streptocoques et à staphylocoques, détermine les effets cliniques suivants : atténuation rapide de l'état infectieux, abréviation du cycle, abréviation de la convalescence (surtout dans la fièvre typhoïde et la bronchopneumonie).

On avait remarqué aussi que les malades atteints de méliococcie étaient améliorés par des extraits hépatiques et spléniques, surtout rénaux (Docteur Santonacci).

Connaissant l'action heureuse, constante, des diastases tissulaires sur les glandes endocrines foie, rein, rate, hypophyse, etc... nous avons appliqué une endocrinothérapie par ces diastases tissulaires pour la mélitococcie.

Il s'agit d'une endocrinothérapie pluriglandulaire.

Nous avons appliqué à la thérapeutique de la fièvre ondulante la formule pluriglandulaire des diastases tissulaires suivantes :

|                                          |          |
|------------------------------------------|----------|
| Foie de jeunes bovins .. . . .           | 3 gr.    |
| Rein           »       »       . . . . . | 4 gr.    |
| Rate           »       »       . . . . . | 3 gr.    |
| Surrénales .. . . .                      | 0 gr. 40 |
| Ganglions lymphatiques.. . . .           | 0 gr. 80 |
| Thymus de veau .. . . .                  | 1 gr. 50 |

pour une ampoule buvable de 5 cc.

Le malade atteint de fièvre ondulante est un intoxiqué, un hypotendu et le plus souvent un asthénique. Ses organes éliminateurs antitoxiques et ayant un rôle circulaire : foie, reins, et ses glandes énergétiques et antitoxiques : surrénales, ont été stimulés par les diastases homologues. Ce malade est un hypoglobulique avec anémie et leucopénie, formule leucocytaire orientée vers la mononucléose. Les diastases de foie, rate et ganglions lymphatiques tendent à équilibrer ces glandes qui ont un rôle dans l'économie sanguine.

E. Lauda (*Klin. Woch.*, n° 28, 10 juillet 1937) a montré le rôle que la rate joue dans les maladies du sang, et L. Binet (*Les régulations hormonales*) son rôle dans la régularisation de la circulation.

On connaît la fonction de croissance et d'ostéogénèse du thymus mis en évidence par G. Worms. Mais il y a aussi une action stimulante sur les glandes sexuelles, et, par là-même, le thymus est solidaire de tout le système endocrinien. Il agit sur ces glandes, celles-ci agissent également sur lui par leurs hormones (F. Granel, *Montpellier Médic.*, T. XI, N° 5, mai 1937, et G. Carrière, J. Morel, *Soc. de Biologie*, T. CXXVI, N° 24, 12 juillet 1937).

Son emploi permet d'éviter l'action inhibitrice des surrénales sur lui. G. Carrière (*Soc. de Biol.*, T. CXXVI, N° 24, 12 juillet 1937) a constaté chez le jeune rat que la surrénalectomie est suivie d'une hypertrophie du thymus, et que

l'injection d'extrait cortico-surrénal et d'adrénaline provoque l'involution du thymus.

L'endocrinothérapie hépatique et rénale s'imposait en premier lieu de par les fonctions fondamentales et classiques de ces organes.

Mais l'endocrinothérapie surrénale est peut-être plus importante à appliquer ici, car la surrénale remplit un rôle essentiel en endocrinologie, et nous insisterons un peu sur ses fonctions.

Nous comprendrons mieux l'action de l'endocrinothérapie surrénale chez les malades atteints de fièvre ondulante et nous nous expliquerons mieux sur ses effets heureux.

On connaît à présent sa fonction antitoxique.

Dans la corticale on trouve 12 % de cholestérine et ses effets jouent le rôle capital de fixateur et adsorbant des substances toxiques de l'organisme.

I. — ACTION ANTITOXIQUE. O. Riml (*Klin. Woch.*, n° 23, 5 juin 1937) a montré que le sérum d'animaux épinéphrectomisés est toxique. L'injection de doses massives de ce sérum équivaut à une surrénalectomie et donne un syndrome d'Addison. L'extrait de corticale empêche cette issue fatale.

D. Ingle (*Journal de Phys. et Path. générale*, T. 35, N° 2, juin 1937), a montré que l'administration de cortine prolonge nettement la durée de survie et augmente la capacité de travail.

F. Verzar, Schweiz (*Med. Woch.*, n° 35, 28 avril 1937) montrent que l'atteinte de la corticale détermine des troubles de l'absorption intestinale. Son administration combat la toxémie due à l'infection du tube digestif provoquée par surrénalectomie chez l'animal.

1°) *La corticale.* — D'autre part, la corticale a une action réparatrice : la corticaline est un facteur indispensable de la réparation physiologique.

N. Medvedeva (*Rev. Franç. d'Endoc.*, T. XV, N° 3, juin 1937) a montré que chez l'animal normal la réserve en glycogène hépatique, dépensée pendant le travail, se régénère pendant le repos. Chez les animaux décapsulés, cette régénération fait défaut et chez les animaux épinéphrectomisés et corticalinisés elle est parfaitement rétablie.

2°) *La Médullaire.* — La Médullaire contient de l'adrénaline (1 gr. pour 1000).

*L'Adrénaline* joue un rôle important dans le rétablissement de l'équilibre tensionnel (H. Tournade) et on sait que, après un travail épuisant, on ne retrouve cette hormone que d'une façon exceptionnelle dans le sang.

L'Adrénaline s'épuise et malgré l'existence de réserves en glycogène, l'effet ne peut être soutenu. (Recherche de l'action des performances sportives sur la teneur en adrénaline du sang périphérique, F. Neythaler, *Klin. Woch.*, n° 19, 8 mai 1937). Dans la couche réticulée : glutathion découvert par Binet, importance de premier plan dans l'insuffisance surrénale.



## CHAPITRE II

Application à la Méliococcie.

*Formule pluriglandulaire utilisée* : Foie

Rein

Rate

Surrénale

Ganglions lymphatiq.

Thymus.

*Technique* : Les diastases tissulaires sont données per os en ampoules buvables. Nécessité absolue d'avoir l'estomac vide, 1 heure avant repas, 2 fois par jour.

L'expérience nous a démontré qu'il fallait donner les deux doses en deux fois. Deux demi-doses en deux fois espacées de 12 heures valent mieux qu'une dose par 24 heures.

En même temps que l'étude clinique de ces cas de méliococcie, nous avons fait une étude hématologique, en particulier celle de la formule leucocytaire.

Nous savons que la formule leucocytaire établie dans les premiers jours de la maladie se traduit par une forte mononucléose et une leucopénie prononcée. Les variations de cette même formule sanguine chez un même malade faite aux différents stades de sa maladie peuvent nous renseigner sur l'évolution de celle-ci et partant nous donner une idée pronostique. La formule tend vers la normale à mesure que la malade approche de la guérison (Ramaroni, *Thèse*, Marseille 1940). La mononucléose diminue et le nombre des leucocytes augmente. Nous avons là un test hématologique de convalescence et de guérison que nous avons appliqué à nos malades.

Le Docteur Santonacci avait remarqué l'heureuse activité de l'endocrinothérapie pluriglandulaire par les diastases tissulaires appliquée au cours de la Méliococcie, traitée par la chimiothérapie, et la vaccinothérapie, en particulier dans les périodes de convalescence. Il a bien voulu nous communiquer les observations suivantes :

Observation N° 1 : Mme Tom. L.

Observation N° 2 : Mlle Oliv.

Observation N° 3 : M. Maest.

## Observations

### OBSERVATION N° 1

Mme Tom, 50 ans. Poids 85 kg. Obèse, présentant une fièvre à oscillation 38°-39°5. Depuis 20 jours, traitée pour état grippal et réaction pleurale.

Appelé en consultation, nous constatons un gros foie sensible, une rate percutable, un poul lent avec léger décrotisme, de l'hypotension relative : T.A. 14-6. Alors que cette malade déjà traitée auparavant pour troubles nerveux de la ménopause : vertiges, céphalées, sans hyperazotémie (azotémie 0,40, trois mois auparavant) accusait toujours une tension artérielle variant entre 18-10 à 16-8. Indice 6.

Le séro-diagnostic fait le 20<sup>e</sup> jour est positif à 1/1200°. Nous avons donc une mélitococcie à type algique, en particulier, douleurs pleurales sans signes d'auscultation chez cette malade qui a souffert d'une pleurésie gauche 4 ans auparavant et qui a ressenti toujours des douleurs à ce niveau.

Formule leucocytaire faite à ce jour :

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .. . . . | 25 % |
| — éosinophiles .. . . .              | 0    |
| — basophiles .. . . .                | 0    |
| Lymphocytes .. . . .                 | 10 % |
| Moyens mononucléaires .. . . .       | 38 % |
| Grands mononucléaires .. . . .       | 27 % |
| Formes anormales .. . . .            | 0    |
|                                      | 100  |

Nombre de globules blancs : 3.750.

Nous constatons une leucopénie accentuée avec forte mononucléose.

*Traitement* : Vaccin fluoré ; Sérum de porc ; et Sulfamides per os.

Le 35<sup>e</sup> jour cette malade présente un mauvais état général avec température oscillant entre : 38°-39° 7, accompagnée de céphalées violentes de douleurs costales gauches et de sueurs pro-

fuses (Diurèse : 600 cc. *par jour*, avec traces d'albumine, de pigment et sels biliaires bien que prenant 2 litres de liquide par jour.

La formule est à ce moment là :

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .. . . . | 22 % |
| — éosinophiles .. . . .              | 0    |
| — basophilés .. . . .                | 0    |
| Lymphocytes .. . . .                 | 12 % |
| Moyens mononucléaires .. . . .       | 30 % |
| Grands mononucléaires .. . . .       | 36 % |
|                                      | 100  |

La mononucléose augmente et la leucopénie est telle que nous avons des difficultés, sur frottis, à compter 100 globules blancs.

Nous donnons à ce moment là des diastases tissulaires : Foie, *Surrénale*, *Reins*, en maintenant toujours le même régime lacto-végétarien et boisons diurétiques : stigmates de maïs, Pariétaire.

Dès le 4<sup>e</sup> jour de ce traitement, nous avons une amélioration notable de la diurèse qui passe à 1 lit. 700 avec urines claires, une diminution des algies et sueurs, état général meilleur. La température oscille toujours entre 38°-39°.

Le 45<sup>e</sup> jour de la maladie après 10 jours de traitement aux diastases tissulaires, la température baisse (37°-38°) et l'état général va toujours en s'améliorant.

Le 55<sup>e</sup> jour, après 20 jours de ce même traitement, (la température étant toujours de 37°-38°) la formule sanguine donne :

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .. . . . | 42 % |
| — éosinophiles .. . . .              | 0    |
| — basophiles .. . . .                | 0    |
| Lymphocytes .. . . .                 | 15 % |
| Moyens mononucléaires .. . . .       | 28 % |
| Grands mononucléaires .. . . .       | 15 % |
|                                      | 100  |

et on noté dans ce frottis, par comparaison au dernier une augmentation du nombre des leucocytes. La numération n'a pas été faite. Cette formule s'oriente vers la normale.

Depuis ce moment la température est allée en décroissant. Les fonctions rénales et hépatiques étant bien rétablies la diurèse et les urines sont normales, l'état général est bon, les algies ont disparues. On ne note plus d'asthénie, la malade a été guérie, et avec une convalescence de très courte durée.

OBSERVATION N° 2

Mlle Oliv. 28 ans. Jeune fille déjà soignée pour dysfonctionnement ovarien (hyperfolliculinie) et troubles intestinaux d'insuffisance hépatique, (paludisme chronique).

Fait une mélitococcie à type forme hépatique.

Au 13<sup>e</sup> jour de la maladie le séro-diagnostic est positif au mélitensis au 1/720°. Température 39°5-40°.

La formule leucocytaire est à ce moment :

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .. | 29 % |
| — éosinophiles ..              | 0    |
| — basophiles ..                | 1    |
| Lymphocytes ..                 | 4    |
| Moyens mononucléaires ..       | 34 % |
| Grands mononucléaires ..       | 32 % |

et on constate une leucopénie.

*Traitement* par vaccin iodé, avec Sulfamides (Rubiazol puis Rodilone) et Sérum de porc per os.

La température se maintient pendant une semaine avec des oscillations 38° 5-40°. Le 22<sup>e</sup> jour elle baisse à 37°-38°, pour reprendre le 30<sup>e</sup> jour : 38° 5-39° 2. L'état général est touché, la rate est palpable et douloureuse ; à ce moment la formule leucocytaire est la suivante :

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .. | 38 % |
| — éosinophiles ..              | 0    |
| — basophiles ..                | 0    |
| Lymphocytes ..                 | 11 % |
| Moyens mononucléaires ..       | 36 % |
| Grands mononucléaires ..       | 15 % |

100

La mononucléose baisse peu.

Nous donnons des iastases pluriglandulaires : Foie, Rein, Rate, Surrénales, Ganglions, Thymus.

Le 36<sup>e</sup> jour, après 12 jours de ce traitement : la malade est apyrétique avec un excellent état général. D'ailleurs la température avait commencé à baisser dès le 28<sup>e</sup> jour (le 4<sup>e</sup> jour du traitement aux diastases).

A ce moment là, la formule devient :

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .. . . . | 58 % |
| — éosinophiles .. . . .              | 0    |
| — basophiles .. . . .                | 1 %  |
| Lymphocytes .. . . .                 | 11 % |
| Moyens mononucléaires .. . . .       | 23 % |
| Grands mononucléaires .. . . .       | 17 % |

La formule s'oriente vers la normale.

La rate n'est plus percutable. *Excellent état général.*

Nous suspendons le traitement aux diastases le 40<sup>e</sup> jour.

La malade fait à ce moment là un accès de fièvre (38°) pendant deux jours. Nous reprenons le traitement à une 1/2 dose matin et soir pendant encore 15 jours.

La malade guérit définitivement. Elle a été suivi pendant plus d'un an.

A noter une amélioration de son état général par rapport à ce qu'il était avant sa Mélitococcie.

#### OBSERVATION N °3

M. Maestr. 51 ans. — Atteint d'une Mélitococcie évoluant depuis 4 mois. Séro-diagnostic agglutinant au 1/521<sup>e</sup>, au 18<sup>e</sup> jour. Mauvais état général, amaigrissement, anémie. Fléchissement des fonctions hépatiques et surréaliennes. Syndrome polyalgique et sudoral. Température 38° 5-39°. Les urines sont rares, urobilinuriques et légèrement albuminuriques.

Traité par diastases tisselaires pluriglandulaires selon la même formule que dans les observations 1 et 2.

Au bout d'une semaine la température se fixe à 37°-37° 8. Plus d'arthralgie ni de céphalée, la sudation a grandement diminuée, elle se manifeste seulement la nuit et après les repas qui sont pris avec un meilleur appétit.

Au 20<sup>e</sup> jour du traitement le malade est apyrétique, la température se fixe à 36° 5-37°. Le teint est plus clair et plus coloré. L'dynamie a disparue, le malade accuse un mieux être général, plus d'annorexie et bon fonctionnement des fonctions digestives. Le sommeil est normal. M. Maest reprend volontiers ses occupations.

Ainsi suivi pendant 1 mois 1/2 : pas de rechute. Ce malade a pris 2 ampoules par jour pendant 20 jours, et une 1/2 ampoule matin et soir pendant 8 jours. La guérison de cette Mélitococcie tenace déjà traitée sans résultat par la chimiothérapie (sulfamides) et for-

tifiants calciques, phosphatés et arsenicaux, a été effectuée définitivement au 20<sup>e</sup> jour de la thérapeutique par les diastases tissulaires et cette guérison a été pratiquement sans convalescence, car l'état général s'est amélioré de jour en jour dès la première semaine de traitement.

Ces observations nous montrent des résultats cliniques indiscutables.

Ces résultats favorables ont aussi été vérifiés hématologiquement, par l'étude de la formule leucocytaire dont la variation tend vite vers une formule de guérison. La leucopénie et la mononucléose s'équilibrent en 3 à 4 semaines vers une formule normale.

A la suite de ces résultats heureux, le Docteur Santonacci a institué la thérapeutique par les diastases tissulaires dès le diagnostic posé de *Mélitococcie*. Nous avons travaillé en collaboration avec lui et nous donnons ci-dessous des observations de malades présentant une fièvre ondulante traités *uniquement* par les diastases tissulaires pluriglandulaires.

#### OBSERVATION N° 4

M. Alb. 38 ans, poids 50 kgs, taille 1 m. 76. — Sujet maigre présentant un mauvais état général persistant, de l'entérococolite chronique et une intolérance gastrique pendant de longs mois. Vu le 16 février au 6<sup>e</sup> jour d'une fièvre à 40° en plateau, nous constatons un foie sensible débordant de 2 travers de doigts, une rate palpable, une peau moite et fraîche, un poul à 80, dicrote, quelques râles congestifs aux bases, pas de douleurs articulaires, un état sudoral discret et constant. En outre, au point de vue intestinal, après une étape diarrhéique de trois jours on note : une constipation avec un léger météorisme abdominal, des gargouillements dans les fosses iliaques, présence de cordes coliques, une langue saburrale rouge à la pointe et sur les bords. Pour terminer cette description clinique, nous notons un état toxhémique : malade pâle, anémié, à fond de teint grisâtre.

Nous pensons à une infection à Eberth ou Para ou Mélitensis, localisée sur l'intestin fragile de ce malade.

Nous ordonnons : Diète hydro-lacté.

Des désinfectants intestinaux (Sérum de porc).

Pas d'antithermique.

La température se maintient à 39° 5-40° avec fléchissement de l'état général. L'étape pulmonaire persiste : toux, légère expectoration, signes congestifs à l'auscultation (aux bases et régions hilaires).

Au 12<sup>e</sup> jour nous faisons une prise de sang pour recherche du Séro-diagnostic de Wright : il agglutine au 1/450<sup>e</sup>.

La formule leucocytaire est faite également, nous en avons le résultat suivant :

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .. . . . | 33 % |
| — éosinophiles .. . . .              | 1 %  |
| Métamyélocytes .. . . .              | 4    |
| Lymphocytes .. . . .                 | 31 % |
| Monocytes moyens .. . . .            | 26 % |
| Monocytes grands .. . . .            | 4 %  |
| Myélocytes basophiles .. . . .       | 1 %  |

Il s'agit d'une Mélitococcie : nous donnons les diastases tissulaires pluriglandulaires exclusivement, selon la technique : une ampoule matin et soir, une heure avant les repas, et nous réalimentons le malade.

Au bout de 48 heures, les signes intestinaux s'amendent : selles normales. Les urines, qui présentaient une coloration acajou-clair, manifestant ainsi la présence de pigments biliaires et d'urobiline, se clarifient. Elles ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires. La diurèse augmente. La température persiste encore à 39°-40° pendant une semaine, mais l'état général se relève et le malade veut quitter son lit. A ce moment là, le malade prend une alimentation correspondant au régime des hépatiques et entéritiques.

Au bout de 15 jours, la température qui a oscillé autour de 38°-39°, se fixe autour de 37° 5-38°. Nous ne donnons plus alors qu'une ampoule par jour, le matin. Dès le surlendemain la température se fixe à 40° et s'y maintient 3 jours. Nous revenons à la dose initiale de 2 ampoules par jour, sans autre thérapeutique associée. La température redevient normale 37°-37° 5.

Au bout du 30<sup>e</sup> jour le malade va bien : son teint s'est recoloré, les fonctions intestinales et rénales sont parfaites. Nous lui donnons une 1/2 ampoule le matin et 1/2 ampoule le soir : pas de changement dans la courbe de température qui reste normale. Le malade se livre à ses occupations, a bon appétit et se sent bien. Il est appelé sous les drapeaux : (fatigue, changement de régime). La température fait une poussée fugace à 39°. On reprend les doses de 1 ampoule matin et soir et tout rentre dans l'ordre en 48 heures.

A ce moment craignant une atteinte palustre, nous faisons une recherche d'hématozoaires qui se révèle négative. Nous en profitons pour faire un Séro-diagnostic de Wright. Le Mélitensis agglutine au 1/1200<sup>e</sup>, et la formule leucocytaire est la suivante :

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .. . . . | 31 % |
| — éosinophiles .. . . .              | 1 %  |
| — basophiles .. . . .                | 0    |
| Lymphocytes .. . . .                 | 35 % |
| Monocytes moyens .. . . .            | 11 % |
| Monocytes grands .. . . .            | 2 %  |

Une semaine après on reprend les doses d'une 1/2 ampoule matin et soir que l'on persiste pendant 15 jours et le malade n'a plus aucun trouble.

Pendant cette maladie qui a duré, un mois à 39° et 1 mois 1/2 avec petite température vespérale, le malade manifestait un excellent état de défense ; ce qui est surprenant chez un sujet déjà fatigué et en si piètre état physique au début de sa Mélitococcie.

A la fin de sa maladie il pesait 60 kgs c'est-à-dire qu'il avait grossi de 10 kgs. Ceci est en partie explicable par le rétablissement des fonctions digestives, le régime approprié, la stimulation des organes ayant fonction antitoxique ; à noter que le sujet n'a jamais présenté, au cours de sa maladie ni de sa convalescence, d'état adynamique si caractéristique, pourtant, au cours des mélitococcies.

Cette observation montre l'importance qu'il y a à fractionner les doses de diastases tissulaires, celles-ci ayant une action maxima 4 heures après leur ingestion. Il y a un gros intérêt thérapeutique à les donner au moins toutes les douze heures. Il a été prouvé que deux 1/2 doses données à douze heures d'intervalle valent mieux qu'une dose entière par jour.

#### OBSERVATION N° 5

M. Graz., 18 ans. — Début 22 janvier 1940. Etat grippal sudoralgique, mauvais état général, sujet maigre longilique, insuffisant hépato surrénalien et génital. Etape pulmonaire discrète : râles congestifs aux bases. Signes de bronchite persistant pendant une dizaine de jours. Au 15<sup>e</sup> jour de la maladie (6 février), le foie est sensible et débordant de deux travers de doigts. La rate est perceptible sur trois travers de doigts. Température moyenne 38° 5-40°. Pouls 70. Tension artérielle : 11/6. Indice 4.

Le Séro-diagnostic de Wright agglutine au 1/400°.

Institution de la thérapeutique aux diastases tissulaires pluriglandulaires.

A la fin février : température moyenne 37° 5-38° 5.

Les sueurs ont disparues, ainsi que l'asthénie. Le malade se lève et l'état général s'améliore de jour en jour. L'appétit est considérable et le sommeil régulier.

Le 10 mars : apyrexie qui se maintient définitivement.

Le 26 mars, on réduit les doses à une ampoule par jour en deux fois.

Le 8 avril état général parfait. La guérison se maintient.

Le malade surveillé depuis 4 mois n'a jamais manifesté aucune rechute et la *Mélitococcie* n'a laissé en lui aucune séquelle.

#### OBSERVATION N° 6

Mme Fab., 48 ans. — Malade déjà traitée pour rhumatisme articulaire aigu, sans atteinte cardiaque. Nous notons une étape grip-pale avec poly-algies à type rhumatismal mais sans localisation sur les articulations, qui ne présente pas de phénomènes inflammatoires. La température oscille entre 38°-38° 5. Bon état général.

Au 12<sup>e</sup> jour : nous constatons quelques signes de congestion des bases avec retentissement hépatique, une légère hépatomégalie accompagnée d'une vésicule biliaire sensible et d'une rate percutable. Les voies digestives sont saburrales, avec nausées, constipation et gargouillements dans les fosses iliaques.

Au 16<sup>e</sup> jour, le séro-diagnostic de Wright est positif à 1/750°.

On institue un traitement aux diastases tissulaires à raison de 1 ampoule matin et soir. Ce traitement est suivi durant 40 jours.

Pendant ce temps, la température s'est maintenue autour de 38°. Les algies sont allées en diminuant. Plus de céphalées ni de douleurs sous la nuque, ces dernières en rapport avec une cellulite de la nuque probablement sous la dépendance de l'atteinte de la vésicule biliaire.

Dès le diagnostic confirmé de *Mélitococcie* on avait arrêté la médication salicylée ordonnée depuis le début de la maladie.

Après ces 40 jours, nous avons donné une demi-ampoule matin et soir pendant 1 mois. La température s'est toujours maintenue le soir autour de 38° sans jamais atteindre 38°5 pendant une quinzaine de jours puis progressivement la fièvre est tombée. La malade qui

n'avait jamais été bien touchée au point de vue général par sa fièvre ondulante, à la fin de ce traitement était en parfait état, et en particulier les fonctions hépatiques bien rétablies. A la fin de ce mois de traitement à 1 ampoule par jour, la malade est apyrétique. Suivie pendant plus de six mois elle n'a plus eu de rechute.

Cette femme a eu une *Mélitococcie* « ambulatoire » et n'a jamais cessé ses occupations au cours de sa maladie.

#### OBSERVATION N° 7

*(Due à l'amabilité du Docteur DUFOUR  
Ancien interne des hôpitaux de Paris)*

Mlle A. F..., 18 ans. — Passé colitique. Début de la maladie en mai 1939. La malade ne vient consulter qu'après trois semaines environ se plaignant d'un certain malaise et surtout d'une température vespérale oscillant autour de 38°5. Etant donné le passé de la patiente ; l'absence de toute lésion organique quelconque, je pense à une colibacillose et traite la malade en conséquence. La fièvre persiste, mais sans jamais présenter un caractère vraiment ondulant. Je revois la malade à différentes reprises et en juillet 39 conseille des examens de laboratoire.

Des événements d'ordre national (mobilisation) sont cause que je ne revois la malade qu'en février 1940. La fièvre a persisté dans son ensemble avec de très légères ondulations mais sans prendre véritablement le caractère ondulant. Aucun signe de lésion organique. Amaigrissement modéré. Une hémoculture faite le 22 février (Bartoli) sur milieu bilié est négatif pour le T.A.B. Le 26 février 1940, le séro-diagnostic pour mélitensis (Bartoli) est positif au 1/800°.

Il s'agit donc d'une *Mélitococcie* prolongée à forme en quelque sorte septicémique mais sans aucun des signes objectifs dont s'accompagne habituellement cette maladie. Mlle F... est mise alors comme unique traitement aux endodiasèses pluriglandulaires à raison de 2 ampoules par 24 heures. Elle regagne le village où elle se trouvait depuis septembre 1939. Je la revois fin mars. La température vespérale a progressivement baissé après une semaine de traitement et n'atteint plus 38°. Je conseille de continuer encore 15 jours la même thérapeutique.

Au début de mai 1940, je revois Mlle F. Elle est entièrement guérie, a repris son poids initial et l'examen ne montre aucune séquelle d'aucun genre depuis la guérison de sa *Mélitococcie*.

OBSERVATION N° 8

*(Due à l'amabilité du Docteur SIMONI PONTE-LECCIA)*

BEV... Jeanne, 40 ans, a fait du paludisme il y a quinze ans. Fin juin fait une fièvre intermittente tierce avec grosse rate percutable.

La quinine et le bleu de méthylène aggravent l'état, la fièvre devient ondulante ; des vomissements bilieux se produisent. Le 25 juillet 1940 : prise de sang et le séro-diagnostic de Wright est positif au 1/1350.

Le 27 juillet : endo-diastrases selon la formule pluriglandulaire habituelle.

Dès le 5 août abaissement de la température, bon appétit, bonnes digestions, bon état ; apyrexie totale dès le 10 août avec rate à peine percutable. Une douleur modérée se fait sentir à l'épaule gauche dès la chute de la température qui cesse dès le lendemain.

OBSERVATION N° 9

*(Due à l'amabilité du Docteur SIMONI PONTE-LECCIA)*

COGN... Julien, 16 ans. — Néphrite à 6 ans, diphtérie à 9 ans. Vers la mi-mai 1940, fièvre avec sueurs, splénomégalie, frissons, sans algies.

La fièvre est assez régulièrement plus élevée le soir. Le malade ayant fait quelques séjours en régions à malaria, prend de la quinine sans résultat ; vu le 25 mai, il reçoit du bleu de méthylène sans amélioration. Revu le 5 juin, le séro-diagnostic de Wright est positif au 1/1250°. Le 8 juin il commence à prendre les endo-diastrases selon la formule pluriglandulaire habituelle.

Après deux semaines, la fièvre est abaissée vers 38°, euphorie nette, bon appétit ; le malade quitte la chambre et promène très volontiers ; apyrexie totale vers la fin juillet. A ce moment deux grands accès de fièvre à 40° surviennent en trois jours avec quelques douleurs arthralgiques puis la fièvre tombe à la normale.

## Conclusions

Dans ce modeste travail nous avons voulu mettre en relief l'importance du facteur *terrain* dans la méli-tococcie qui est une maladie longue, affaiblissant beaucoup le malade et l'exposant à toutes sortes de complications. Or, le terrain étant pour une large part facteur de l'équilibre endocrinien, nous avons pu, grâce à l'endocrinothérapie par les diastases tissulaires pluriglandulaires, mettre le malade dans de bonnes conditions de défense et de résistance.

Sans négliger l'importance de l'agent pathogène, nous avons pu traiter heureusement des malades atteints de méli-tococcie ayant déjà subi des traitements antérieurs par vaccins, sulfamides..., et ensuite des malades traités uniquement par les diastases tissulaires pluriglandulaires. Nous avons pu constater que leur action semble se manifester par :

- une atténuation rapide de l'état infectieux,
- une abréviation du cycle,
- une abréviation de la convalescence qui est pratiquement inexistante, les malades gardant un excellent état général et certains continuant même leurs occupations.

La facilité du traitement n'est en outre pas à négliger.



Lu et approuvé

Vu et approuvé

*Le Président de Thèse :*

*Le Doyen :*

D. OLMER

Lucien CORNIL.

Vu et permis d'imprimer :

Aix, le 20 Septembre 1940.

*Le Recteur :*

E. GAU

---



## Bibliographie

- A. ARTHUS et Mlle PRÉVOST. — « Une démonstration expérimentale du rôle antitoxique du foie ». (*Annales de thérapie biologique*, avril 1938).
- AUBLANT, DUBOIS, LAFENETRE et LISBONNE. — « La fièvre ondulante en France » (*Revue d'hyg.*, déc. 1925, n° 12, XLVII, p. 1090 ; XII<sup>e</sup> Congrès d'hyg., Paris, oct. 1925).
- M.L. et J. BARTOLI. — « Les hyperfonctionnements glandulaires provoqués » (*Bulletin des biologistes pharmaciens*, année 1938, n° 43, 4<sup>e</sup> trimestre).
- M.L. et J. BARTOLI. — « Les hyperfonctionnements glandulaires provoqués » (*Bulletin des biologistes pharmaciens*, année 1939, n° 44, 1<sup>er</sup> trimestre).
- G. BENZONI. — « La fièvre de Malte en Italie : Etat actuel de son importance de l'épidémiologie et de son traitement ». (*Arch. Cshiff Tropen Hyh.* Bd 40 H, 6. 1936, p. 260-265).
- BOINET. — « La fièvre ondulante dans le Sud-Est de la France » (*Marseille-Médical*, n° 10, 5 avril 1929, p. 240).
- H. BOUQUET. — « Mélitensis et abortus » (*Monde Médical*, 1<sup>er</sup> juillet 1937, p. 784).
- BRIMONT. — « Contribution à l'étude du traitement de la fièvre de Malte par la chimiothérapie acridinique » (Thèse de Paris, 1930).
- H. CABBASSÉDÈS et G. GARNIER. — « Traitement pratique de la fièvre de Malte » (*La Médecine*, décembre 1929, n° 17, p. 921).
- CASTAIGNE et DASTRIGUE. — « Les hormones rénales » (Rapport discuté aux journées médicales internationales de Paris 1937).
- CASTAIGNE et DASTRIGUE. — « Le rein, glandes à sécrétion interne » (*Annales de Thérapie Biologique*, année 1938).
- EDGAR et LEROY. — « Fièvre de Malte et Maladie de Bang » (*Echo Médical des Cévennes*, N° 2, février 1928).
- H. EULER. — *Chemie der Enzyme* Munchen in Wiesbaden 1932.
- Fédération des Sociétés des Sciences Médicales de l'Afrique du Nord, IX<sup>e</sup> Congrès, Oran, 3, 4, 5 avril 1939, « Les Brucelloses en Afrique du Nord ».

- GLÉNARD Roger. — « L'hépatisme » (*Edition de l'expansion scientifique française*, Paris 1922).
- HAUDUROY et PACAULT. — « Fièvre de Malte » (*Cong. d'Hyg.*, Paris, oct. 1925).
- IMBERT. — « Contribution à l'étude de la fièvre de Malte dans la région d'Arles » (Thèse de Montpellier, 1927-28).
- M. JANBON. — « Un nouveau cas de fièvre ondulante rapidement guérie par la gonacrine » (*Arch. de la Soc. Méd. et Biol. de Montpellier*, fasc. VII, juillet 1929, séance du 10 mai 1929, p. 634).
- M. JANBON. — « Le diagnostic de la mélitococcie » (*Journal médical français*, mars 1936).
- M. JANBON. — « Le diagnostic de la mélitococcie » (*Monde médical*, 1<sup>er</sup> oct. 1936, p. 950).
- LÉOPOLD-LEVI. — « Vue générale sur l'endocrinologie » (*Edition Paul Martial*, 83, av. de la Grande Armée, Paris, 1929).
- LÉOPOLD-LEVI. — « Sommeil et glandes endocrines ». (*Monde Médical*, 1<sup>er</sup> mai 1929).
- J.H. LLOYD. — « La sulfamide P. dans l'infection par brucellus abortus » (*The Brit. Med. J.L.*, n° 4-019, 15 janvier 1938, p. 145-146).
- MAIGNON. — « Les diastases tissulaires, facteur opothérapique » (*Presse médicale*, 24 février 1934).
- MARIOTTI. — « La Mélitococcie en Corse » (Thèse, Paris, 1936).
- R. MOREL. — « Traitement de la Mélitococcie par les sulfamides et les colorants amino-azoïques (Thèse Montpellier, sep. 1939).
- OLIVERO. — « Blood in Malte fever » (*Riforma Med.*, 20 février 1928, p. 197).
- L. PASCAULT. — « Méthode d'examen pour le diagnostic des états endocriniens » (*Monde Médical*, 15 juin 1930).
- PICARD (Arles). — « Vaccinothérapie dans la fièvre de Malte » (*Cahier de pratique médico-chirurgicale*, juin 1939).
- PERRAMOND. — « L'arsénothérapie précoce permet de guérir rapidement la mélitococcie » (*Le Concours Médical*, n° 47, 27 nov. 1936, p. 3366).
- PUECH, VIDAL et RIMBAUD. — « Résultats de quelques essais thérapeutiques dans la Fièvre de Malte » (*Arch. de la Soc. des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier*, fasc. VIII, août 1932).
- C. QUELVI, M. NESTLEN. — « Ondulant fever, its treatment by whole blood transfusion » (*Northwest Med.* 31 : 12-14 janv. 1932).

- RAMARONI. — « Contribution à l'étude du sang dans la Fièvre de Malte au point de vue valeur diagnostique et thérapeutique » (Thèse Marseille 1940).
- RAMOND. — « Fièvre de Malte » (*Presse Méd.*, mars 1932, n° 23).
- RAVINA. — « Emploi des colorants amino-azoïques et des dérivés de la sulfamide dans le traitement de la Fièvre de Malte » (*La Presse Méd.*, n° 36, 4 mai 1938, page 723).
- ROGER H. — « La Fièvre de Malte » (*Presse Méd.*, 24 juillet 1926).
- ROGER H. — « Les complications méningées de la mélitococcie » (*Monde Médical*, 15 oct. 1932, p. 918).
- ROGER H. — « Complications nerveuses de la mélitococcie » (*Monde Médical*, 15 déc. 1934).
- ROGER H. — « Formes cliniques de la mélitococcie » (*Journal Méd. Français*, n° 5, mai 1929, p. 155).
- ROS. — « Sérological study of undulant Fever » (*J. Hyg.*, Oct. 1927, p. 403).
- ROZIES. — « Traitement curatif de la Mélitococcie » (*Journ. Méd. Franç.*, mai 1929, p. 186).
- SÉDILLOT. — « Quel est le substratum anatomique de la migraine ? l'insuffisance hépatique » (*Monde Médical*, 15 décembre 1929).
- SERTN et BLAKS. — « La Fièvre ondulante. Son traitement par la sulfamide » (*The Journ. Am. Med. Assoc.*, vol 110, n° 197, mars 1938, p. 1550-1551).
- TALVA et DELVALLE. — « Cutaneous reaction with specif. artif. of malt fever » (*Med. The* 13 oct. 1928, p. 317).
- E. TOULLEC et E. GAZE. — « Contribution à l'étude thérapeutique de la fièvre ondulante » (*Le Sud Chirurg. et Méd.* du 15 juillet 1919, n° 297, page 247).
- SCHILLING, MAGEE et LEITH. — « Traitement de la Fièvre Ondulante par l'antigène autogène » (*Journ. of the Am. Med. Assoc.*, p. 1945, n° 23, 6 juin 1931).
- H. STEVENIN et J.H. AMADO. — « Les insuffisances surrénales légères ». (*Annales de Thérapie Biologiques*, avril 1938).
- M. TIFENEAU. — « Les régulations hormnoales » (Baillière et fils, édit., Paris, 1937).
- VIOLLE. — « La Fièvre de Malte » (1 vol., 115 p., Masson, éditeur, Paris, 1931).
- G. WORMS et H.P. KLOTZ. — « Le Thymus » (*Biol. Médic.*, n° 4, avril 1937).





## SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'ins'truction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

